



⑬ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 196 09 477 A 1**

⑳ Aktenzeichen: 196 09 477.1
㉑ Anmeldetag: 11. 3. 96
㉒ Offenlegungstag: 18. 9. 97

㉓ Int. Cl.⁶:
A61 K 31/375
A 61 K 31/355
A 61 K 9/08
A 61 K 31/07
// (A61K 31/375,
31:355,31:07)

DE 196 09 477 A 1

㉔ Anmelder:
BASF AG, 67063 Ludwigshafen, DE

㉕ Erfinder:
Kolter, Karl, Dr., 67117 Limburgerhof, DE; Runge,
Frank, Dr., 67133 Maxdorf, DE

PTO 2001-349

S.T.I.C. Translations Branch

㉖ **Stabile wäßrige Solubilisate von Carotinoiden und Vitamine**

㉗ Stabile, zur parenteralen Verabreichung geeignete wäßrige Solubilisate von Carotinoiden und Vitaminen oder Vitaminderivaten, in denen das Carotinoid und die nicht wasserlöslichen Vitamine mit Hilfe eines nichtionogenen Emulgators micellar gelöst sind, wobei die Micellen kleiner 100 nm sind, wobei die Solubilisate, in Mengen bezogen auf das Solubilisat, zumindest ein Carotinoid in einer Konzentration von 0,1 bis 10 Gew.-%, die nicht wasserlöslichen, lipophilen Vitamine oder Vitaminderivate in einer Konzentration von 0,1 bis 20 Gew.-% und die nichtionogenen Emulgatoren in einer Konzentration von 1 bis 40 Gew.-% enthalten, mit der Maßgabe, daß der Gehalt der lipophilen Vitamine mindestens so groß wie der des Carotinoids ist.

DE 196 09 477 A 1

Beschreibung

Die Erfindung betrifft stabile, zur parenteralen Verabreichung geeignete wäßrige Solubilisate von Carotinoiden und Vitaminen, die mit Hilfe von nichtionogenen Emulgatoren hergestellt sind.

5 Carotinoide, Vitamine und Spurenelemente besitzen ernährungsphysiologisch große Bedeutung. Eine nicht ausreichende Zufuhr führt im menschlichen und tierischen Organismus zu Mangelerkrankungen. Bei einigen Erkrankungen können die Patienten oral keine Nahrung oder Medikamente aufnehmen, sondern müssen parenteral ernährt werden. In diesen Fällen müssen auch die o.g. Stoffe auf diese Weise zugeführt werden. Ferner gibt es auch Fälle, in denen Patienten auch bei oraler Ernährung stark an Carotinoiden, Vitaminen und Spurenelementen depletiert sind, so daß eine schnelle Wiederherstellung der physiologischen Konzentrationen erwünscht ist.

Auch in solchen Fällen ist eine parenterale Gabe angezeigt. Darüber hinaus werden einigen Carotinoiden, Vitaminen und Spurenelementen bei Applikation von über die physiologischen Werte hinausgehenden Mengen präventive Wirkungen im Hinblick auf verschiedene Erkrankungen wie z. B. Arteriosklerose, Herzinfarkt, 15 Stroke, Maculadegeneration, Grauer Star, Morbus Parkinson, Krebs zugeschrieben. Dabei wird davon ausgegangen, daß die antioxidativen, radikalfangenden Eigenschaften dieser Stoffe für diese Wirkungen verantwortlich sind, da bekannt ist, daß oxidative Agenzien und Radikale zu Zellveränderungen führen. Ferner sollen diese für den Menschen essentiellen Verbindungen das Immunsystem stärken. So kam es unter Gabe von Vitamin E zu einem Anstieg der T-Lymphozyten, insbesondere der T-Helferzellen.

20 Hierbei sind β -Carotin und weitere Carotinoide, Tocopherol bzw. Tocopherolderivate, Ascorbinsäure bzw. Ascorbinsäurederivate und Selenverbindungen von besonderer Bedeutung. Eine Kombination dieser Stoffe oder eines Teils dieser Stoffe wird üblicherweise als Antioxidanskombination bezeichnet.

Bisher ist keine zur parenteralen Applikation geeignete Formulierung verfügbar, die es erlaubt, physiologische oder über physiologische Werte hinausgehende Mengen an oben genannten Carotinoiden und Vitaminen 25 zu verabreichen.

Aus den Europäischen Patentschriften EP 0 555 817 und der Offenlegungsschrift DE 40 31 094 A1 sind β -Carotinsolubilisate bekannt, die als Solubilisator ein nichtionogenes Tensid mit einem HLB-Wert von 12 bis 16 enthalten.

In der PCT-Anmeldung WO 94 06 310 A1 wird die Herstellung eines Solubilisates aus β -Carotin und einem 30 Emulgator mit einem HLB-Wert von 10 bis 18 beschrieben, das zu Färbезwecken in Lebensmitteln eingesetzt werden soll. Zur Stabilisierung des β -Carotins können der Zubereitung wie üblich geringe Mengen an Antioxidantien zugesetzt werden.

Es bestand nun die Aufgabe, Solubilisate vorzuschlagen, die sowohl β -Carotin als auch Vitamine enthalten und die stabil gegen Ausfällungen und zur parenteralen Verabreichung geeignet sind.

35 Daher war zu erwarten, daß die Inkorporation von weiteren lipophilen Bestandteilen in Mengen, die mindestens ebenso groß wie die β -Carotinmenge oder größer sind, die Micellstruktur des solubilierten β -Carotins derart stört, daß Ausfällungen des an sich wasserunlöslichen β -Carotins auftreten. Eine Störung war gleichermaßen von größeren Mengen wasserlöslicher Vitamine, die in der Regel in Salzform vorliegen, zu erwarten.

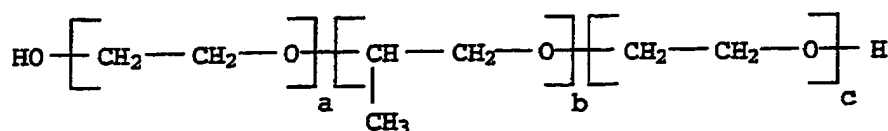
Es wurde nun überraschenderweise gefunden, daß zur parenteralen Verabreichung geeignete wäßrige Solubilisate von Carotinoiden und Vitaminen oder Vitaminderivaten, in denen das Carotinoid und die nicht wasserlöslichen 40 Vitamine mit Hilfe eines nichtionogenen Emulgators micellar gelöst sind, wobei die Micellen kleiner 100 nm sind und über längere Zeit physikalisch und chemisch vollkommen stabil sind, wobei die Solubilisate, in Mengen bezogen auf das Solubilisat, zumindest ein Carotinoid in einer Konzentration von 0,1 bis 10 Gew.-%, die nicht wasserlöslichen, lipophilen Vitamine oder Vitaminderivate in einer Konzentration von 0,1 bis 20 Gew.-% und die nicht-ionogenen Emulgatoren in einer Konzentration von 1 bis 40 Gew.-% enthalten, mit der Maßgabe, 45 daß der Gehalt der lipophilen Vitamine mindestens so groß wie der des Carotinoids ist.

Es wurde weiter gefunden, daß aufgrund von unerwarteten Wechselwirkungen zwischen den Carotinoiden, den lipophilen Vitaminen insbesondere dem Tocopherol- bzw. Tocopherolester und dem nichtionischen Tensid die Menge an nichtionischem Tensid in der Mischung geringer gehalten werden kann als der Summe in 50 Solubilisaten mit den einzelnen Wirkstoffen entspricht. Die Zubereitung wird dadurch für den Menschen lokal und systemisch verträglich. Hinzu kommt, daß überraschenderweise die Kombination von Carotinoiden mit lipophilen Vitaminen bei der Herstellungsweise ermöglicht, die Temperaturbelastung der Carotinoide und damit eine mögliche Zersetzung zu reduzieren. Die Solubilisierung verläuft schneller als ohne Zusatz des lipophilen Vitamins.

55 Dieser überraschende Befund der hervorragenden Stabilisierung wird durch die Ausbildung von Mischmicellen vermutet, in denen Wechselwirkungen auf molekularer Ebene möglich sind.

Die Solubilisate haben in der Regel mittlere Teilchengrößen der Micellen, von 5 bis 100 nm. Diese Teilchengrößen sind damit weit niedriger als die Mindestanforderung von 1 μ m für Injektionsemulsionen.

60 Als nichtionogene Emulgatoren kommen die an sich bekannten physiologisch verträglichen Verbindungen, insbesondere solche mit einem HLB-Wert von 10 bis 20 in Betracht. Im einzelnen sind Polyoxyethylenglyceroltriricinoleat mit 20 bis 60 Oxyethyleinheiten, Polyoxyethylen-12-hydroxystearat mit 10 bis 40 Oxyethyleinheiten, Polyoxyethylensorbitanfettsäureester mit 10 bis 40 Oxyethyleinheiten und Polyoxyethylen-polyoxypropylen-Block copolymere mit der Formel



5

in der a und c 10 bis 130, vorzugsweise ca. 80, und b 15 bis 70, vorzugsweise ca. 30 Einheiten bedeutet, zu nennen.

Als Carotinoide kommen vor allem β -Carotin, ferner Lycopin, Astaxanthin, Canthaxanthin, Citranaxanthin, Zeaxanthin, Apocarotin und/oder Apocarotinsäureester, als lipophile Vitamine Tocopherol, Tocopherolacetat, Tocopherolsuccinat, Retinal, Retinol, Retinolester, Retinsäure, Cholecalciferol und/oder Ergocalciferol in Betracht.

Die Carotinoide sind bevorzugt in Mengen, bezogen auf das Solubilisat, von 0,4 bis 6 Gew.-%, die lipophilen Vitamine in Mengen von 0,4 bis 10 Gew.-% und die Emulgatoren in Mengen von 5 bis 25 Gew.-% enthalten.

Für die Anwendung in Form von Ampullen, Fertigspritzen, Infusionslösungen, Tropflösungen oder Säften können die Solubilisate selbstverständlich noch mit einem physiologisch verträglichen Vehikel weiter verdünnt werden.

In der wäßrigen Phase können ferner hydrophile Vitamine wie Vitamin C oder die Vitamine der B-Reihe sowie gegebenenfalls Mineralstoffe und Spurenelemente z. B. Selenverbindungen enthalten sein. Schließlich können weitere pharmazeutisch wirksame Stoffe, wie N-Acetylcystein in den Solubilisaten vorliegen.

Eine bevorzugte Antioxidans-Kombination enthält β -Carotin, Tocopherol oder Tocopherolester, Ascorbinsäure, sowie gegebenenfalls Selenverbindungen und N-Acetylcystein.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Zubereitungen erfolgt in der Regel so, daß das Carotinoid mit den lipophilen Vitaminen und dem Emulgator kurzzeitig auf Temperaturen über 120°C erhitzt wird, dadurch in Lösung geht und sofort anschließend mit einer Lösung der hydrophilen Einsatzstoffe in Wasser oder einer Pufferlösung gemischt und dadurch abgekühlt wird. Alternativ kann auch mit Wasser oder einer Pufferlösung gemischt und die hydrophilen Vitamine später zugesetzt werden. Eine weitere Möglichkeit besteht darin, das Carotinoid mit dem Emulgator kurzfristig auf Temperaturen über 120°C zu erhitzen und diese Lösung mit einem separat, in bekannter Weise hergestellten Solubilisat der lipophilen Vitamine in Wasser oder einem Puffer zu mischen.

Die bevorzugte Herstellung erfolgt diskontinuierlich nach dem Verfahren der EP 0 055 817 und insbesondere kontinuierlich nach dem Verfahren der EP 0 479 066. Deshalb wird hiermit auf diese beiden Patentschriften und die dort angegebenen Bedingungen ausdrücklich Bezug genommen.

Nach Abkühlung wird das Solubilisat — sofern es für parenterale Zwecke verwendet werden soll — sterilfiltriert z. B. durch einen 0,22 μm -Filter und in Ampullen, Fertigspritzen, Vials oder Infusionsflaschen abgefüllt. Bei oraler Verabreichung kann die Sterilfiltration entfallen, und das Solubilisat wird in Tropfflaschen oder Saftflaschen konfektioniert. In diesem Fall ist es vorteilhaft zur Verbesserung des Geschmacks während der Herstellung des Solubilisats oder anschließend Süßungsmittel und Aromastoffe zuzusetzen.

Beispiele

Beispiel 1

In einen mit Stickstoff begasten Kolben wurden 23,0 g Polyoxyäthylen-(12-hydroxystearat mit 15 Oxyäthylen-Einheiten (Solutol® HS 15), 5,0 g Tocopherolacetat und 0,5 g Butylhydroxitoluol eingetragen und auf 180°C erhitzt. Unter Rühren wurden anschließend 6,0 g β -Carotin aufgelöst, die Heizung entfernt und die heiße Mischung mit einer ca. 20°C warmen Lösung aus 4,9 g Natriumascorbat und 0,1 g Ascorbinsäure in 60,5 g Wasser für Injektionszwecke unter turbulenter Vermischung versetzt. Dabei entstand ein klares, tiefrotes, dünnflüssiges Solubilisat, das durch einen Filter mit einer Porenweite von 0,45 μm filtriert und in Vials mit Gummistopfen abgefüllt wurde.

Gehalt β -Carotin:	5,8%
Gehalt Tocopherolacetat:	5,1%
Gehalt Ascorbinsäure:	4,2%
Mizellgröße:	32 nm
pH-Wert:	5,8

Die Zubereitung war auch nach 6-monatiger Lagerung bei Raumtemperatur und 30°C absolut klar und unverändert in ihren Gehaltswerten.

Beispiel 2

In einem mit Stickstoff begasten Kolben wurden 23,0 g Solutol® HS 15 und 5,0 g Tocopherol auf 180°C erhitzt. Unter Rühren wurden anschließend 4,0 g β -Carotin aufgelöst, die Heizung entfernt und die heiße Mischung mit einer 20°C warmen Lösung aus 4,9 g Natriumascorbat und 0,1 g Ascorbinsäure in 63,0 g Wasser für Injektionszwecke versetzt. Dabei entsteht ein klares, tiefrotes dünnflüssiges Solubilisat, das durch einen Filter mit einer Porenweite von 0,45 μm filtriert und in Vials mit Gummistopfen abgefüllt wurde.

Die Zubereitung war auch nach 6-monatiger Lagerung bei Raumtemperatur und 30°C absolut klar und unverändert in ihren Gehaltswerten.

5	Gehalt β -Carotin:	3,9%
	Gehalt Tocopherolacetat:	5,2%
	Gehalt Ascorbinsäure:	4,3%
	Mizellgröße:	27 nm
	pH-Wert:	6,0

10 Beispiel 3

In einem mit Stickstoff begasten Kolben wurden 23,0 g Solutol® HS 15 und 10,0 g Tocopherolacetat und 0,5 g Tocopherol auf 180°C erhitzt. Unter Rühren wurden anschließend 6,0 g β -Carotin aufgelöst, die Heizung entfernt und die heiße Mischung mit einer 20°C warmen Lösung aus 5,5 g Natriumascorbat und 0,1 g Ascorbinsäure in 54,0 g Wasser für Injektionszwecke versetzt. Das klare, tiefrote Solubilisat wurde nach Abkühlung auf Raumtemperatur durch einen Filter mit einer Porenweite von 0,45 μ m filtriert und in Ampullen abgefüllt.

20	Gehalt β -Carotin:	5,7%
	Gehalt Tocopherolacetat:	10,4%
	Gehalt Ascorbinsäure:	5,1%
	Mizellgröße:	42 nm
	pH-Wert:	6,0

25 Beispiel 4

Kontinuierliche Herstellung

In einer beheizten Vorlage wurden bei einer Temperatur von 70°C eine Suspension von 40 g β -Carotin in 250 g Solutol® HS 15, 50 g Tocopherolacetat und 10 g Butylhydroxytoluol vorgelegt. Diese Suspension wurde mittels einer Hochdruckpumpe bei einem Durchsatz von 2 l/h einer in ein Ölbad eingetauchten Heizschlange zugeführt. Bei einem inneren Durchmesser von 2 mm und einer Länge von 6 m wurde bei Wärmeträgeröl-Temperaturen von 170°C eine Verweilzeit von 34 sec eingestellt. Diese Zeit reicht aus, um das β -Carotin zu lösen. Nach der genannten Verweilzeit in der Heizschlange trat die β -Carotin-Lösung in eine T-förmige Mischkammer ein, in der unter einem Mischungswinkel von 180°C über eine Hochdruckpumpe eine wäßrige Lösung mit 6,8% Natriumascorbat 0,2% Ascorbinsäure und 0,01% Thimerosal bei einem Durchsatz von 4,7 l/h turbulent zugemischt wurden. Bei einem Druck von 25 bar wurde das Produkt über ein Druckbegrenzer-Ventil ausgetragen. Es wurde eine dunkelrot gefärbte, mizellare Antioxidans-Lösung erhalten.

Nach Filtration durch einen 0,45 μ m-Filter wurde das Solubilisat unter Stickstoffbegasung in Vials mit Gummistopfen abgefüllt.

40	Gehalt β -Carotin:	3,3%
	Gehalt Tocopherolacetat:	4,3%
	Gehalt Ascorbinsäure:	4,3%
	Mizellgröße:	28 nm
	pH-Wert:	5,9

45 Beispiel 5

In einen mit Stickstoff begasten Kolben wurden 13,0 g Solutol® HS 15 und 0,5 g Tocopherol eingetragen und auf 180°C erhitzt. Unter Rühren wurden anschließend 4,0 g β -Carotin aufgelöst, die Heizung entfernt und die heiße Mischung mit 82,5 g eines separat hergestellten Tocopherolacetat-Ascorbinsäure-Solubilisates versetzt.

Zur Herstellung des Tocopherolacetat-Ascorbinsäuresolubilisates wurden 5,0 g Tocopherolacetat mit 10,0 g Solutol® HS 15 gemischt und auf 65°C erwärmt. Unter innigem Rühren wurde in dieses Gemisch langsam eine Lösung von 4,9 g Natriumascorbat und 0,1 g Ascorbinsäure in 62,5 g demineralisiertem Wasser eingearbeitet.

Das klare, tiefrote Antioxidanssolubilisat wurde nach Abkühlung auf Raumtemperatur durch einen 0,45 μ m-Filter filtriert und in Vials mit Gummistopfen abgefüllt.

60	Gehalt β -Carotin:	3,9%
	Gehalt Tocopherolacetat:	5,2%
	Gehalt Ascorbinsäure:	4,3%
	Mizellgröße:	29 nm
	pH-Wert:	6,1

65 Beispiel 6

In einer auf 80°C temperierten Vorlage wurden 20,0 g Tocopherolacetat und 0,5 g Tocopherol mit 200 g Solutol® HS 15 gemischt. Anschließend wurden 10,0 g β -Carotin gleichmäßig unter Stickstoffbegasung suspendiert. Diese Suspension wurde mittels einer Hochdruckpumpe bei einem Durchsatz von 2 l/h einer in ein Ölbad

eingetauchten Heizschlange zugeführt. Die Heizbadtemperatur beträgt 170°C und die Verweilzeit in der Heizschlange ca. 34 sec. Nach Verlassen der Heizschlange wurde die klare, rote Lösung in einem mit Stickstoff begasten Kolben aufgefangen. In diese Lösung wurde anschließend eine separat hergestellte Lösung von 100,0 g Natriumascorbat, 40,0 g Nicotinsäureamid, 15,0 g Pyridoxin HCl, 10,0 g Riboflavin-5-phosphat-Natrium \times 2H₂O, 10,0 g Thiamin-HCl und 25,0 g Dexpanthenol in einer Mischung aus 406,0 g 0,1-molarer Natronlauge und 1 164,0 g Wasser für Injektionszwecke langsam eingeführt, die Zubereitung auf Raumtemperatur abgekühlt und durch einen 0,45 μ m-Filter filtriert. 5

Gehalt β -Carotin:	0,48%	
Gehalt Tocopherolacetat:	1,05%	10
Gehalt Natriumascorbat:	4,9%	
Gehalt Riboflavin- 5-phosphat-Natrium \times 2H ₂ O:	0,50%	
Gehalt Thiamin-HCl:	0,46%	15
Gehalt Nicotinsäureamid:	2,10%	
Gehalt Pyridoxin-HCl:	0,74%	
Mizellgröße:	19 nm	
pH-Wert:	5,5	20

Beispiel 7 (Vergleichsversuch)

Mit der kontinuierlichen Herstellungsmethode wie in Beispiel 4 beschrieben wurden folgende Versuche durchgeführt: 25

Rezeptur A:	β -Carotin	6 %	
	Solutol® HS 15	23 %	
	Wasser für Injektionszwecke ad	100 %	30
Rezeptur B:	β -Carotin	6 %	
	Tocopherol	1,2 %	
	Solutol® HS 15	23 %	35
	Wasser für Injektionszwecke ad	100 %	
Rezeptur C:	β -Carotin	6 %	40
	Tocopherolacetat	10 %	
	Solutol® HS 15	23 %	
	Wasser für Injektionszwecke ad	100 %	45

Die Ölbadtemperatur betrug jeweils 170°C.

Ergebnisse

Rezeptur A: trübes, nicht ausreichend stabiles Solubilisat 50

Rezeptur B: trübes, nicht ausreichend stabiles Solubilisat

Rezeptur C: klares, stabiles Solubilisat.

Erst der Zusatz größerer Mengen öllöslicher Vitamine ermöglicht die Herstellung eines stabilen Solubilisates vor allem bei relativ hohen β -Carotin Konzentrationen. 55

Beispiel 8

In einem mit Stickstoff begasten Kolben wurden 23,0 g Solutol® HS 15 und 5 g Tocopherol auf 180°C erhitzt. Unter Rühren wurden anschließend 4,0 g β -Carotin aufgelöst, die Heizung entfernt und die heiße Mischung mit einer 20°C warmen Lösung aus 5,5 g Natriumascorbat und 0,1 g Ascorbinsäure in 62,4 g Wasser für Injektionszwecke versetzt. Das klare, tiefrote Solubilisat wurde nach Abkühlung auf Raumtemperatur durch einen Filter mit einer Porenweite von 0,45 μ m filtriert und in Vials abgefüllt. 60

65

Gehalt β -Carotin:	3,8%
Gehalt Tocopherol:	5,0%
Gehalt Ascorbinsäure:	5,2%
Mizellgröße:	27 nm
pH-Wert:	6,0

Beispiel 9

Analog zu der in Beispiel 4 beschriebenen kontinuierlichen Herstellungsmethode wurde eine Suspension von 16 g Astaxanthin in 400 g Solutol® HS 15 und 32 g Tocopherolacetat bei einer Temperatur von 60°C vorgelegt. Bei einem Durchsatz von 2,2 l/h wurde die Suspension durch eine Heizschlange mit einem Innendurchmesser von 2 mm und einer Länge von 12 m geleitet, die in ein Ölbad mit einer Temperatur von ca. 210°C eingetaucht war. Die so eingestellte Verweilzeit von 62 Sekunden reichte aus, um das Astaxanthin in dem Emulgator zu lösen. In der Mischkammer wurde danach eine wäßrige Lösung von 1,5 g/l Ascorbinsäure und 37 g/l Natriumascorbat bei einem Durchsatz von 5,4 l/h turbulent zugemischt. Das Produkt wurde bei einem Druck von 30 bar über ein Druckbegrenzer-Ventil ausgetragen. Es wurde eine dunkelrot gefärbte, mizellare Astaxanthin-Lösung erhalten, die durch einen 0,22 μ m-Filter filtriert wurde.

Gehalt	Astaxanthin:	0,8 %
Gehalt	Tocopherolacetat:	2,0 %
Gehalt:	Natriumascorbat +Ascorbinsäure:	2,7 %
Mizellgröße:		30 nm
pH-Wert:		5,9

Patentansprüche

1. Stabile, zur parenteralen Verabreichung geeignete wäßrige Solubilisate von Carotinoiden und Vitaminen oder Vitaminderivaten, in denen das Carotinoid und die nicht wasserlöslichen Vitamine mit Hilfe eines nichtionogenen Emulgators micellar gelöst sind, wobei die Micellen kleiner 100 nm sind, dadurch gekennzeichnet, daß die Solubilisate, in Mengen bezogen auf das Solubilisat, zumindest ein Carotinoid in einer Konzentration von 0,1 bis 10 Gew.-%, die nicht wasserlöslichen, lipophilen Vitamine oder Vitaminderivate in einer Konzentration von 0,1 bis 20 Gew.-% und die nichtionogenen Emulgatoren in einer Konzentration von 1 bis 40 Gew.-% enthalten, mit der Maßgabe, daß der Gehalt der lipophilen Vitamine mindestens so groß wie der des Carotinoids ist.
2. Stabile Solubilisate gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Gehalt des Carotinoids 0,4 bis 6 Gew.-%, der lipophilen Vitamine 0,4 bis 10 Gew.-% und der nichtionogenen Emulgatoren 5 bis 25 Gew.-% beträgt.
3. Stabile Solubilisate gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie Carotinoide, lipophile Vitamine, hydrophile Vitamine sowie gegebenenfalls Mineralstoffe enthalten.
4. Solubilisate gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie ein Carotinoid, Tocopherol oder einen Tocopherolester, Ascorbinsäure, sowie gegebenenfalls Selenverbindungen und N-Acetylcystein enthalten.
5. Solubilisate gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Carotinoide β -Carotin, Lycopin, Astaxanthin, Canthaxanthin, Citranaxanthin, Zeaxanthin, Apocarotinal und/oder Apocarotinsäureester, als lipophile Vitamine Tocopherol, Tocopherolacetat, Tocopherolsuccinat, Retinal, Retinol, Retinolester, Retinsäure, Cholecalciferol und/oder Ergocalciferol und als nichtionogene Solubilisatoren solche mit einem HLB-Wert von 10 bis 20 ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Polyoxyethylenglyceroltriricinoleat, Polyoxyethylen-12-hydroxystearat, Polyoxyethylensorbitanfettsäureester und Polyoxyethylen-polyoxypropylen-Blockpolymer enthalten.
6. Solubilisate gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie unmittelbar oder nach Verdünnung mit einem physiologisch verträglichen Vehikel in Form von Ampullen, Fertigspritzen, Infusionslösungen, Tropflösungen oder Säften vorliegen.
7. Verfahren zur Herstellung von Solubilisaten gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man das Carotinoid mit den lipophilen Vitaminen oder Vitaminderivaten und dem nichtionogenen Emulgator kurzzeitig auf Temperaturen über 120°C bis zur Lösung erhitzt und sofort mit Wasser oder einer wäßrigen Lösung der hydrophilen Bestandteile turbulent vermischt und die Mischung abkühlt.
8. Verfahren zur Herstellung von Solubilisaten gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man allein das Carotinoid mit dem nichtionogenen Emulgator kurzzeitig auf Temperaturen auf über 120°C bis zur Lösung erhitzt und sofort mit einem getrennt hergestellten Solubilisat der lipophilen Vitamine turbulent vermischt und die Mischung abkühlt.

PTO 2001-0349

German
19,609,477

STABLE AQUEOUS SOLUBILIZATES OF CAROTENOIDS AND VITAMINS
[Stabile waessrige Solubilisate von Carotinoiden und Vitamine]

Karl Kolter et al

UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE
Washington, D.C. November 2000

Translated by: Schreiber Translations, Inc.

<u>Country</u>	:	Germany
<u>Document No.</u>	:	19,609,477
<u>Document Type</u>	:	Patent application
<u>Language</u>	:	German
<u>Inventor</u>	:	Karl Kolter and Frank Runge
<u>Applicant</u>	:	BASF AG
<u>IPC</u>	:	A61K 31/375
<u>Application Date</u>	:	11 March 1996
<u>Publication Date</u>	:	18 September 1997
<u>Foreign Language Title</u>	:	Stabile waessrige Solubilisate von Carotinoiden und Vitamine
<u>English Title</u>	:	STABLE AQUEOUS SOLUBILIZATES OF CAROTENOIDS AND VITAMINS

Stable aqueous solubilizates of carotenoids and vitamins or vitamin derivatives suitable for Parenteral administration in which the carotenoid and the vitamins which are not soluble in water are micellarly dissolved with the aid of a non-ionogenic emulgator, wherein the micelles are smaller than 100 nm, wherein the solubilizates, in quantities with respect to solubility, contain at least one carotenoid in a concentration of 0.1 to 10 percent by weight, lyophilic vitamins or vitamin derivatives which are not soluble in water in a concentration of 0.1 to 20 percent by weight, and non-ionogenic emulgators in a concentration of 1 to 40 percent by weight, with the provision that the content of lyophilic vitamins is at least as great as the content of carotenoids. /2

Description

The invention concerns stable aqueous solubilizates of carotenoids and vitamins suitable for parenteral administration, which are produced with the aid of non-ionogenic emulgators.

Carotenoids, vitamins, and trace elements are nutritionally and physiologically of great importance. An insufficient supply in human and animal organisms leads to the occurrence of defects. In this case, also the above-named materials must be administered in this way. Furthermore,

¹Numbers in the margin indicate pagination in the foreign text.

there are also cases in which the patients are highly depleted also with oral nutrition of carotenoids, vitamins, and trace elements, so that a fast recovery of the physiologic concentrations is desired.

In such cases, a parenteral administration is also recommended. Furthermore, some carotenoids, vitamins, and trace elements are said to have preventive effects with respect to different diseases, for example, atherosclerosis, heart infarction, stroke, macula degeneration, grey star, morbus Parkinson, and cancer when applied in quantities which exceed the physiological values. In this way, it is started from that fact that the antioxidant radical-collecting properties of these substances are responsible for these effects, since it is known that oxidative agents and radicals lead to cell changes. Further, these should be essential compounds for strengthening the immune system of the human body. In this way, by giving Vitamin E, can be increased the number of T-lymphocytes, especially the T-helper cells.

β -carotene and other carotenoids, tocopherol or tocopherol derivates, ascorbic acid or ascorbic acid derivates, and selenium compounds are herein of particular importance. A combination of these substances or part of these substances is usually designated as an antioxidant combination.

Until now, no formulation suitable for parenteral application had been available, which allowed the

administration of physiologic quantities or quantities exceeding these values of the above-named carotenoids and vitamins.

From European patent publications EP 0,055,817 and German patent publication DE 4,031,094 A1 are known β -carotene solubilizates which contain as solubilizer a non-ionogenic tenside with an HLB value of 12 to 16.

In the PCT application WO 9,406,310 A1 is described the production of a solubilizate of β -carotene and an emulgator with an HLB value of 10 to 18, which can be used for food coloring purposes. To stabilize the β -carotene, small quantities of antioxidants can be added as usual to the preparation.

The object was now to propose solubilizates which contained β -carotene as well as also vitamins and which were stable against precipitation and suitable for parenteral use.

Therefore, it was to be expected that the incorporation of other lipophilic components in quantities which are least equally great as those of β -carotene or greater, would disturb the micellar structure of the solubilized β -carotene in such a way that precipitations of the β -carotene which is essentially soluble in water could occur. A disturbance was also to be expected from greater quantities of water-soluble vitamins, which as a rule are present in the form of salts.

It is was surprisingly found that aqueous solubilizates of carotenoids and vitamins or vitamin derivatives suitable for

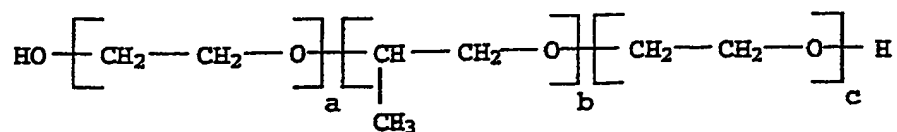
the parenteral administration in which the carotenoid and the vitamins that are not soluble in water are micellarly dissolved with the aid of a non-ionogenic emulgator, wherein the micelles are smaller than 100 nm and are physically and chemically completely stable for a longer period of time, while the solubilizates, in quantities which do not correspond to the solubilizate, contain at least one carotenoid in a concentration of 0.1 to 10 percent by weight, lipophilic vitamins or vitamin derivatives which are not soluble in water in a concentration of 0.1 to 20 percent by weight, and the non-ionogenic emulgators in a concentration of 1 to 40 percent by weight, with the provision that the content of lipophilic vitamins is at least as great as that of carotenoid.

It was further found that, due to unexpected exchange effects between the carotenoids, the lipophilic vitamins, especially the tocopherol or tocopherolester and the non-ionic tenside, the quantity of non-ionic tenside in the mixture can be held lower than the sum in solubilizates with the individual substances. The preparation is thereby tolerated by humans at the local and systemic level. To this is added that surprisingly the combination of carotenoids with lyophilic vitamins makes possible during production a reduction of the temperature stress on the carotenoids and therefore of the possible decomposition. The solubilization runs faster than without addition of lyophilic vitamins.

This surprising discovery of the excellent stabilization is deduced from the formation of mixed micelles in which exchange effects are possible on the molecular plane.

The solubilizates have, as a rule, average particle sizes of the micelles of 5 to 100 nm. These particle sizes are therefore much lower than the minimum requirements of 1 μ m for injection emulsions.

As non-ionogenic emulgators can be considered the physiologically compatible compounds known per se, especially those with an HLB value of 10 to 20. Individually, polyoxyethylene glycerol triricinoleate with 20 to 60 oxyethylene units, polyoxyethylene-12-hydroxystearate with 10 to 40 oxyethylene units, polyoxyethylene sorbitan fatty acid ester with 10 to 40 oxyethylene units, and polyoxyethylene polyoxypropylene block copolymers with the formula in which /3



a and c stand for 10 to 130, preferably approx. 80, and b stands for 15 to 70, preferably approx. 30 units.

As carotenoids can be considered above all β -carotene, also lycopene, astaxanthin, canthaxanthin, citranaxanthin, zeaxanthin, apocarotenal, and/or apocarotene acid ester, as lipophilic vitamins can be considered tocopherol, tocopherol acetate, tocopherol succinate, retinal, retinol, retinol ester, retinic acid, cholecalciferol, and/or ergocalciferol.

The carotenoids are preferably contained in quantities with respect to their solubility of 0.4 to 6 percent by weight, the lipophilic vitamins are contained in quantities of 0.4 to 10 percent by weight, and the emulgators are contained in quantities of 5 to 25 percent by weight.

For the use in the form of ampules, ready syringes, infusion solutions, drop solutions, or juices, the solubilizates can of course also be further diluted with a physiologically tolerated means.

In the aqueous phase can be also contained hydrophilic vitamins such as vitamin C or the vitamins of the B series as well as, if necessary, mineral substances and trace elements, for example, selenium compounds. Finally, other pharmaceutically effective substances such as N-acetyl cysteine can be present in the solubilizates.

A preferred antioxidant combination contains β -carotene, tocopherol or tocopherol ester, ascorbic acid, as well as, if necessary, selenium compounds and N-acetyl cysteine.

The production of the preparations according to the invention takes places, as a rule, so that the carotenoid with the lipophilic vitamins and the emulgator are heated for a short time to a temperature of 120°C and goes into a solution in this way, and immediately thereafter is mixed with a solution of hydrophilic additives in water or a puffer solution and is cooled in this way. As an alternative, it can also be mixed with water or a puffer solution and the

hydrophilic vitamins can be added later. Another possibility consists in that the carotenoid is heated with the emulgator for a short time to temperatures over 120°C and this solution is mixed separately with a solubilizate of the lipophilic vitamins in water or a puffer prepared in a known manner.

The preferred production takes place discontinuously according to the process of European patent publication EP 0,055,817 and especially continuously according to the process of European patent publication EP 0,479,066. For this reason, reference is expressly made to these two patent publications and the therein mentioned conditions.

After cooling, the solubilizate – insofar it is to be used for parenteral purposes – is sterifiltered, for example, via a 0.22 µm filter, and filled into ampules, ready syringes, vials, or infusion bottles. For oral administration, the sterifiltering can be omitted, and the solubilizate is confectioned in dropper bottles or juice bottles. In this case, it is advantageous to improve the taste by adding sweeteners and aromatic substances during or after the production of the solubilizate.

Examples

Example 1

In a tube gassed with nitrogen were placed 23.0 g polyoxyethylene-(1,2-hydroxy stearate) with 15 oxyethylene units (Solutol® HS 15), 5.0 g tocopherol acetate, and 0.5 g butylhydroxy toluol and were heated to 180°C. While stirring

were then dissolved 6.0 g β -carotene, the heating was removed, and the hot mixture was mixed under turbulent mixing with a warm solution at approx. 20°C of 4.9 g sodium ascorbate and 0.1 g ascorbic acid in 60.5 g water for injection purposes. In this way was produced a clear deep-red thin solubilizate, which was filtered through a filter with a pore width of 0.45 μ m and filled into vials with rubber plugs.

Content of β -carotene:	5.8%
Content of tocopherol acetate:	5.1%
Content of ascorbic acid:	4.2%
Micellar size:	32 nm
pH value:	5.8

The preparation was, also after 6 months storage at room temperature and 30°C, absolutely clear and was unchanged as to its content values.

Example 2

In a tube gassed with nitrogen were heated to 180°C 23.0 g Solutol® HS 15 and 5.0 g tocopherol. While stirring were then dissolved 4.0 g β -carotene, the heating was removed, and the hot mixture was mixed with a warm solution at approx. 20°C of 4.9 g sodium ascorbate and 0.1 g ascorbic acid in 63.0 g water for injection purposes. In this way was produced a clear deep-red thin solubilizate, which was filtered through a filter with a pore width of 0.45 μ m and filled into vials with rubber plugs.

/4

The preparation was, also after 6 month storage at room temperature and 30°C, absolutely clear and unchanged in its content values.

Content of β -carotene:	3.9%
Content of tocopherol acetate:	5.2%
Content of ascorbic acid:	4.3%
Micellar size:	27 nm
pH value:	6.0

Example 3

In a tube gassed with nitrogen were heated to 180°C 23.0 g Solutol® HS 15 and 10.0 g tocopherol acetate and 0.5 g tocopherol. While stirring were then dissolved 6.0 g β -carotene, the heating was removed, and the hot mixture was mixed with a warm solution at approx. 20°C of 5.5 g sodium ascorbate and 0.1 g ascorbic acid in 54.0 g water for injection purposes. The clear deep-red thin solubilizate was filtered after cooling to room temperature through a filter with a pore width of 0.45 μ m and filled into ampules.

Content of β -carotene:	5.7%
Content of tocopherol acetate:	10.4%
Content of ascorbic acid:	5.1%
Micellar size:	42 nm
pH value:	6.0

Example 4

Continuous Production

In a heated receiver was placed at a temperature of 70°C a suspension of 40 g β -carotene in 250 g Solutol® HS 15, 50 g tocopherol acetate, and 10 g buthylhydroxy toluol. This suspension as fed by means of a high pressure pump at a flow rate of 2 l/h to a heating coil submerged in an oil bath. With an inner diameter of 2 mm and a length of 6 m, at temperatures of the heat-conducting oil of 170°C, was set a delay time of 34 sec. This time is sufficient to dissolve the β -carotene. According to the mentioned delay time in the heating coil, the β -carotene solution passed into a T-shaped mixing chamber in which, under a mixing angle of 180°C, an aqueous solution is turbulently mixed via a high pressure pump at a flow rate of 4.7 l/h with 6.8% sodium ascorbate, 0.2% ascorbic acid, and 0.01% thimerosal. With a pressure of 25 bar, the product was extracted via a relief valve. A dark-red colored micellar antioxidant solution is obtained.

After filtration through a 0.45 μ m filter, the solubilizate was filled under nitrogen gassing into vials with rubber plugs.

Content of β -carotene:	3.3%
Content of tocopherol acetate:	4.3%
Content of ascorbic acid:	4.3%
Micellar size:	28 nm
pH value:	5.9

Example 5

In a tube gassed with nitrogen were introduced 13.0 g Solutol® HS 15 and 0.5 g tocopherol and heated to 180°C. While stirring were then dissolved 4.0 g β -carotene, the heating was removed, and the hot mixture was mixed with 82.5 g of a separately produced tocopherol acetate and ascorbic acid solubilizate.

For producing the tocopherol acetate and ascorbic acid solubilizate were mixed 5.0 g tocopherol acetate with 10.0 g Solutol® HS 15 and heated to 65°C. While stirring deeply, a solution of 4.9 g sodium ascorbate and 0.1 g ascorbic acid is worked into 62.5 g demineralized water.

After cooling, the clear deep-red antioxidant solubilizate was filtered through a 0.45 μ m filter and filled into vials with rubber plugs.

Content of β -carotene:	3.9%
Content of tocopherol acetate:	5.2%
Content of ascorbic acid:	4.3%
Micellar size:	29 nm
pH value:	6.1

Example 6

In a receiver heated to 80°C were mixed 20.0 g tocopherol acetate and 0.5 g tocopherol with 200 g Solutol® HS 15. Additionally, 10.0 g β -carotene were suspended evenly under nitrogen gassing. This suspension was fed by means of a high pressure pump at a flow rate of 2 l/h to a heating coil submerged in an oil bath.

/5

The heating bath temperature amounts to 170°C and the delay time in the heating coil amounts to approx. 34 sec. After leaving the heating coil, the clear red solution was collected in a tube gassed with nitrogen. In this solution was then introduced a separately prepared solution of 100.0 g sodium ascorbate, 40.0 g nicotinic acid amide, 15.0 g pyridoxin HCl, 10.0 g riboflavin-5-phosphate-sodium x 2H₂O, 10.0 g thiamine-HCl and 25.0 g dexapanthanol in a mixture of 406.0 g 0.1 molar sodium hydroxide and 1,164.0 g water for injection purposes, the preparation was cooled to room temperature, and filtered through a 0.45 µm filter.

Content of β-carotene:	0.48%
Content of tocopherol acetate:	1.05%
Content of sodium ascorbate:	4.9%
Content of riboflavin-5-phosphate sodium x 2H ₂ O:	0.50%
Content of thiamine-HCl	0.46%
Content of nicotinic acid amide	2.10%
Content of pyridoxin-HCl	0.74%
Micellar size:	19 nm
pH value:	5.5

Example 7 (Comparative Test)

With the continuous production method, as described in Example 4, are carried out the following tests:

Formulation A:	β-carotene	6%
	Solutol® HS 15	23%

	Water for injection purposes	100%
Formulation B:	β -carotene	6%
	Tocopherol	1.2%
	Solutol® HS 15	23%
	Water for injection purposes	100%
Formulation C:	β -carotene	6%
	Tocopherol acetate	10%
	Solutol® HS 15	23%
	Water for injection purposes	100%

The oil bath temperatures amounted to 170°C.

Results

Formulation A: turbid not sufficiently stable solubilizate.

Formulation B: turbid not sufficiently stable solubilizate.

Formulation C: clear stable solubilizate.

Only the addition of larger quantities of oil-soluble vitamins makes possible the production of a stable solubilizate, above all with relatively high β -carotene concentrations.

Example 8

In a tube gassed with nitrogen were heated 23.0 Solutol® HS 15 and 5 g tocopherol to 180°C. While stirring were dissolved additionally 4.0 g β -carotene, the heating was removed, and the hot mixture was mixed with a warm solution at 20°C of 5.5 g sodium ascorbate and 0.1 g ascorbic acid in 62.4 g water for injection purposes. The clear deep-red

solubilizate was filtered through a filter with a pore width of 0.45 μm after cooling and filled into vials.

/6

Content of β -carotene:	3.8%
Content of tocopherol:	5.0%
Content of ascorbic acid:	5.2%
Micellar size:	27 nm
pH value:	6.0

Example 9

Similar as in the continuous production method described in Example 4, a suspension of 16 g astaxanthin in 400 g Solutol® HS 15 and 32 g tocopherol acetate at a temperature of 60°C was provided. At a flow rate of 2.2 l/h, the suspension was fed through a heating coil with an inner diameter of 2 mm and a length of 12 m, which was submerged in an oil bath with a temperature of approx. 210°C. The delay time of 62 seconds set in this way was sufficient to dissolve the astaxanthin in the emulgator. In the mixing chamber, an aqueous solution of 1.5 g/l ascorbic acid and 37 g/l sodium ascorbate was then turbulently mixed in at a flow rate of 5.4 l/h. The product was extracted at a pressure of 30 bar via a relief valve. A deep-red colored micellar astaxanthin solution was obtained, which was filtered through a 0.22 μm filter.

Content	astaxanthin:	0.8%
Content	tocopherol acetate:	2.0%
Content	sodium ascorbate	
	+ ascorbic acid:	2.7%

Micellar size:	30 nm
pH value:	5.9

Patent Claims

1. Stable aqueous solubilizates of carotenoids and vitamins or vitamin derivatives suitable for parenteral administration in which the carotenoid and the vitamins which are not soluble in water are micellarly dissolved with the aid of a non-ionogenic emulgator, wherein the micelles are smaller than 100 nm, characterized in that the solubilizates, in quantities with respect to the solubilizate, have at least one carotenoid in a concentration of 0.1 to 10 percent by weight, lipophilic vitamins or vitamin derivatives which are not soluble in water in a concentration of 0.1 to 20 percent by weight, and non-ionogenic emulgators in a concentration of 1 to 40 percent by weight, with the provision that the content of lipophilic vitamins is at least as great as that of carotenoid.
2. Stable solubilizates according to claim 1, characterized in that the content of carotenoid amounts from 0.4 to 6 percent by weight, the content of lipophilic vitamins amounts from 0.4 to 10 percent by weight, and the content of non-ionogenic emulgators amounts from 5 to 25 percent by weight.
3. Stable solubilizates according to claim 1, characterized in that they contain carotenoids, lipophilic vitamins, and hydrophilic vitamins as well as, if necessary, mineral substances.

4. Solubilizate according to claim 1, characterized in that they contain a carotenoid, tocopherol, or a tocopherol ester, and ascorbic acid as well as, if necessary, selenium compounds and N-acetyl cysteine.

5. Solubilizate according to claim 1, characterized in that they contain as carotenoids β -carotene, lycopene, astaxanthin, canthaxanthin, citraxanthin, zeaxanthin, apocarotenal, and/or apocarotenic acid ester, as lipophilic vitamins tocopherol, tocopherol acetate, tocopherol succinate, retinal, retinol, retinol ester, retinic acid, cholecalciferol, and/or ergocalciferol, and as non-ionogenic solubilizers are selected those with an HLB value of 10 to 20 of the group consisting of polyoxyethylene glycerol triricinoleate, polyoxyethylene-12-hydroxystearate, polyoxyethylene sorbitan fatty acid ester, and polyoxyethylene-polyoxypropylene block polymer.

6. Solubilizate according to claim 1, characterized in that they are immediately available or are available after dilution with a physiologically tolerated means in the form of ampules, ready syringes, infusion solutions, dropper solutions, or juices.

7. Process for producing solubilizates according to claim 1, characterized in that the carotenoid with the lipophilic vitamins or vitamin derivatives and the non-ionogenic emulgator is heated for a short time at temperatures of 120°C up to solution, and is immediately turbulently mixed with water or

an aqueous solution of hydrophilic components and the mixture is cooled.

8. Process for producing solubilizates according to claim 1, characterized in that only the carotenoid together with the non-ionogenic emulgator is heated for a short time to temperatures of more than 120°C up to solution, is immediately turbulently mixed with a separately produced solubilizate of the lipophilic vitamins, and the mixture is cooled.